

Neue Antibiotika

Bericht vom zweiten internationalen Symposium „Resistant grampositive Infections“, Berlin, 10. bis 12. Dezember 2004

Bericht von Susanne Heinzl, Stuttgart

Schwerpunkt einer Sitzung beim zweiten internationalen Symposium „Resistant grampositive Infections“ Mitte Dezember 2004 in Berlin waren neue Antibiotika. Vorgestellt und diskutiert wurden unter anderem Ceftobiprolmedocaril, Daptomycin, Gemifloxacin, Telavancin und Tigecyclin.

Ceftobiprolmedocaril

Von Basilea, einem Spin-off von Hoffmann-La Roche, wird das erste gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA) wirksame Cephalosporin entwickelt: Ceftobiprolmedocaril. Die innovative Struktur in diesem Cephalosporin ist eine Vinylpyrrolidin-Seitenkette (Abb. 1).

Bei über 880 MRSA und Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken weltweit ergab sich ein MHK-Wert von 0,25 bis 4 mg/l. Es konnten keine resistenten klinischen Isolate gefunden werden. Im gramnegativen Bereich ist die Aktivität im Allgemeinen so gut wie die der Cephalosporine der Gruppen 3 und 4. Die Wirkung gegen Pseudomonaden entspricht der von Ceftazidim. Gegen Beta-Lactamase-produzierende Enterobacter-Stämme ist das neue Cephalosporin vergleichbar gut wirksam wie Cefepim.

Das Risiko der Resistenzentwicklung ist nach bisherigen Erkenntnissen gering. Nach intravenöser Gabe wird das wasserlösliche Prodrug Ceftobiprolmedocaril rasch in die aktive Form Ceftobiprol hydrolysiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa drei bis vier

Stunden. Ceftobiprol wird vorwiegend über die Nieren und den Urin ausgeschieden. Bei intravenöser Gabe von 750 mg werden Plasmakonzentrationen erreicht, die sieben bis neun Stunden über den höchsten MHK-Werten liegen, die für die Erfassung von MRSA erforderlich sind.

In einer Phase-II-Studie wurde das Cephalosporin bei 40 Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen untersucht. Die Substanz war im Allgemeinen gut verträglich, unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Am häufigsten waren Übelkeit und Erbrechen sowie vorübergehende Geschmacksstörungen während der Infusion. In einigen Fällen kam es auch zu leichten Reaktionen an der Infusionsstelle. Es wurde keine Veränderung der QT_c-Zeit gesehen. Leberfunktionsparameter, Nierenwerte und andere biologische Marker veränderten sich nicht. Phase-III-Studien haben begonnen. In der STRAUSS-Studie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen untersucht, in der CHOPIN-Studie sollen Patienten mit nosokomialer Pneumonie aufgenommen werden.

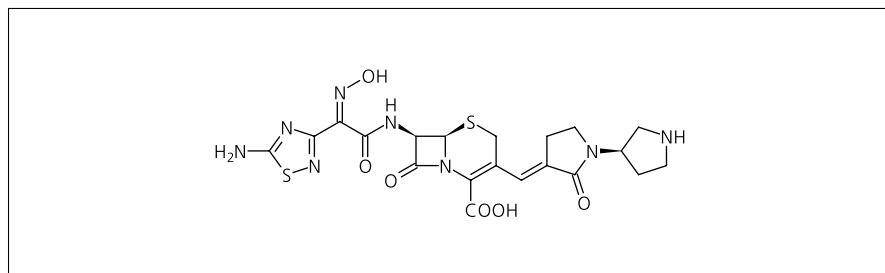


Abb. 1. Ceftobiprol: Charakteristisches neues Strukturelement ist die Vinylpyrrolidin-Seitenkette

Daptomycin

Daptomycin (in USA Cubicin®) ist ein Antibiotikum aus der neuen Klasse der Lipopeptide, das durch eine irreversible Bindung an die Zellmembran der Bakterien wirkt. Die Aufnahme in die Zellmembran ist Calciumionen-abhängig. Daptomycin führt zu einer raschen Depolarisierung der Zellmembran, dies führt zu einem Ausströmen von Kaliumionen und zu einer Störung der Ionenverteilung in der Bakterienzelle. Der Zelltod tritt als Folge eines Versagens von verschiedenen Biosystemen wie DNS-, RNS und Protein-Synthese ein.

Das Lipopeptid wirkt gegen ein breites Spektrum grampositiver Erreger wie MRSA, Vancomycin-resistente und -intermediär empfindliche Staphylococcus aureus-Stämme (VRSA, VISA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Daptomycin zeigt eine rasche Konzentrations-abhängige bakterizide Aktivität. Wichtige Variablen für die Vorhersage der Wirksamkeit sind C_{max}/MHK-Wert und AUC/MHK-Wert. Daptomycin zeigt keine antagonistische Wirkung mit anderen gleichzeitig gegebenen Antibiotika, synergistische Aktivitäten zeigten sich zusammen mit Aminoglykosiden, Oxacillin und Rifampicin.

Die pharmakokinetischen Parameter von Daptomycin sind dosisabhängig linear. Die Substanz wird intravenös appliziert und kann aufgrund der Halbwertszeit von acht bis neun Stunden einmal täglich verabreicht werden. Die Proteinbindung liegt bei 92%.

Da das Lipopeptid über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisre-

Anschrift der Verfasserin:

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Chemothérapie Journal, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

duktion orientiert am Ausmaß der Funktionsstörung erforderlich.

In den USA ist Daptomycin zur Behandlung von *komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen* durch entsprechend empfindliche Erreger zugelassen. Bei dieser Indikation gibt es zwei Phase-III-Studien, die multizentrisch, randomisiert und Untersucher-verblindet durchgeführt wurden. Daptomycin wurde gegen Vancomycin und ein Penicillinase-resistentes halbsynthetisches Penicillin bei 1092 Patienten verglichen, die an Haut- und Weichgewebe-Infektionen durch grampositive Erreger litten und hospitalisiert waren. In beiden Studien erwies sich Daptomycin als gleich gut wirksam und verträglich wie die entsprechenden Vergleichssubstanzen. Allerdings war die *Behandlungszeit* bei den Patienten der Daptomycin-Gruppe im Allgemeinen mit vier bis sieben Tagen (63%) *kürzer* als in der Vergleichsgruppe (33%). 37% der Daptomycin-Patienten und 67% der Patienten in den Vergleichsgruppen mussten länger als acht Tage behandelt werden.

Die *Verträglichkeit* in den beiden Phase-III-Studien war ähnlich wie bei den Vergleichssubstanzen. Verstopfung trat bei 6,2% der Patienten, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle bei jeweils 5,8% der Patienten auf. Bei 3% der Patienten kam es zu abnormen Leberwerten. In den Phase-III-Studien wurden auch keine Unterschiede in den CPK-Werten gesehen. Insgesamt sollen etwa 0,2% der mit Daptomycin behandelten Patienten Muskelschwäche und Muskelschmerzen mit Erhöhung der CPK-Werte zeigen.

Bei der *Pneumonie* erwies sich Daptomycin einer Ceftriaxon-Behandlung als unterlegen. In-vitro-Studien zeigten, dass die Substanz stark an Surfactant gebunden wird. Sie wird daher nicht für die Behandlung der Pneumonie empfohlen. Weitere denkbare Indikationen für das Lipopeptid sind die *Staphylococcus aureus-Bakteriämie* und *Endokarditis*. Untersuchungen zur *Resistenzentwicklung* zeigten, dass in vitro keine spontane Resistenz auftrat. Resistente Erreger konnten durch Mehrfachpassage erzeugt werden, was darauf hindeutet, dass verschiedene genetische Schritte für eine Resistenzentwicklung der Erreger gegen Daptomycin erforderlich sind. Nach der Markteinführung in den USA wurden bisher vier Patienten mit Resistenzentwicklung unter Daptomycin-Therapie beobachtet, und zwar handelte

es sich in drei Fällen um *Staphylococcus aureus* und in einem Fall um *Enterococcus faecium*.

Gemifloxacin

Das Chinolon der Gruppe 4 (**Abb. 2**) war ursprünglich von GlaxoSmithKline in Europa entwickelt worden. Es wurde kurz vor der Markteinführung zurückgezogen, weil vermehrt Hautreaktionen beobachtet wurden. Nun bemüht sich Osceint Pharmaceuticals erneut um eine Zulassung der Substanz in Europa. Gemifloxacin ist in Südkorea, Neuseeland, den USA und Kanada für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie und der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis in oraler Darreichungsform zugelassen (Factive®). Eine intravenöse Darreichungsform befindet sich in der Entwicklung. Tabletten mit 320 mg für die einmal tägliche Gabe sind indiziert bei leichter bis mäßig schwerer ambulant erworbener Pneumonie für eine 7-Tage-Therapie und für die Behandlung akuter bakterieller Exazerbationen einer chronischen Bronchitis für die 5-Tage-Therapie.

Gemifloxacin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Spitzenkonzentrationen sind nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 320-mg-Tablette liegt bei 71%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verändert die Resorptionsrate nicht signifikant.

Wie alle Chinolone verteilt sich auch Gemifloxacin sehr gut in verschiedene Gewebe, beispielsweise in die Lunge. Die Plasmaproteinbindung liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 55 und 73%. Gemifloxacin wird zum Teil in der Leber verstoffwechselt, es wird unverändert und in Form von Metaboliten zu etwa zwei Dritteln über die Fäzes und zu etwa einem Drittel über den Urin ausgeschieden. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit liegt bei 7 Stunden.

Die klinische Wirksamkeit ist in verschiedenen Studien im Vergleich zu Amoxicillin/Clavulansäure, Clari-

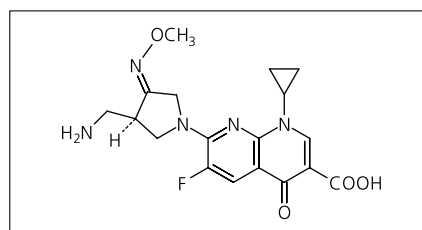


Abb. 2. Gemifloxacin

thromycin/Cefuroxim, Trovafloxacin, Ceftriaxon, Cefuroxim nachgewiesen, das Chinolon war den Vergleichssubstanzen jeweils nicht unterlegen. In der GLOBE-Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Zahl der akuten Exazerbationen bei chronischer Bronchitis bei Behandlung mit Gemifloxacin im Vergleich zu Clarithromycin senken lässt, hierdurch kommt es auch zu einer Kosteneinsparung.

Mit der 320-mg-Dosierung wurden bei 6775 Patienten in 17,4% der Fälle Arzneimittelnebenwirkungen registriert. Zu Therapieabbrüchen kam es in 2,2% der Fälle. Am häufigsten waren Durchfall (3,6%), Übelkeit (2,7%), Hautausschlag (2,8%) und Kopfschmerzen (1,2%). Es wurden keine signifikanten phototoxischen, kardiotoxischen oder hepatotoxischen Wirkungen gesehen.

Die typische Hautreaktion bei Gemifloxacin-Therapie ist ein *leichter, gutartiger Hautausschlag*, der vorwiegend bei Frauen im Alter unter 40 Jahren auftritt, die länger als sieben Tage behandelt werden. Untersuchungen an über 1000 weiblichen Freiwilligen zeigten keine Hinweise auf ein Stevens-Johnson-Syndrom, ein Angioödem, eine toxische epidermale Nekrolyse, eine Eosinophilie, eine Vaskulitis oder eine Anaphylaxie. Die Daten zeigten eine gemischte lymphozytische Reaktion der CD4- und CD8-Zellen, deren Bedeutung derzeit noch unklar ist.

Gemifloxacin ist das Chinolon, das in vitro am potentesten gegen Pneumokokken wirkt. Es ist das erste Antibiotikum, das von der FDA für die Behandlung von mehrfach resistenten Pneumokokken zugelassen ist. Möglicherweise ist es auch bei Stämmen aktiv, die gegen andere Chinolone resistent sind.

Telavancin

Telavancin (Firma Theravance) ist ein neues Lipoglykopeptid mit einem dualen Wirkungsmechanismus und rascher, Konzentrations-abhängiger bakterizider Aktivität gegen grampositive Erreger. Ähnlich wie Vancomycin greift es in die Peptidoglykan-Synthese ein. Zusätzlich erhöht es die Membranpermeabilität der Erreger.

In vitro ist Telavancin gegen alle Staphylokokken-Stämme aktiv mit einer MHK_{90} zwischen 0,5 und 1,0 mg/l, bei VRSA zwischen 2 und 4 mg/l. Eine hohe Aktivität zeigt Telavancin ferner ge-

gen Streptokokken, Enterokokken und grampositive Anaerobier. Seine Wirksamkeit wurde in verschiedenen Tierinfektionsmodellen nachgewiesen. Im Gegensatz zu Vancomycin und Linezolid wirkt Telavancin auch bei Modellen mit *immunkompromittierten Tieren*.

Ergebnisse aus Phase-I-Studien zeigen, dass die *Pharmakokinetik* linear und vorhersehbar ist. Telavancin erreicht hohe (90–120 mg/l) und anhaltende Plasmakonzentrationen. Es hat nur sehr geringe Wirkungen auf das QT_c-Intervall. Die pharmakokinetischen Parameter bei älteren Menschen sind ähnlich wie bei jüngeren. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird die Clearance vermindert, dies erfordert entsprechende Dosisanpassungen.

In einer doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie wurde Telavancin in einer Dosierung von 7,5 mg/kg einmal täglich im Vergleich zu Oxacillin/Nafcillin/Cloxacillin 2 g alle sechs Stunden oder Vancomycin 15 mg/kg alle zwölf Stunden bei Patienten mit *komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen* untersucht. Die Behandlung erfolgte über 4 bis 14 Tage. Bei Infektionen mit gramnegativen Erregern wurden die Patienten zusätzlich mit Aztreonam, bei Infektionen mit Anaerobiern zusätzlich mit Metronidazol behandelt. Die meisten demographischen Parameter der beiden Gruppen waren vergleichbar, in der Telavancin-Gruppe befanden sich aber mehr Männer und mehr Diabetiker. Außerdem hatten mehr Patienten vorher Antibiotika erhalten, meist handelte es sich jedoch um Antibiotika mit engem Wirkungsspektrum. Die *Heilungsrate* betrug in der Telavancin-Gruppe 79% (n = 83), in der Standardtherapie-Gruppe 80% (n = 84). 18 von 22 Patienten mit MRSA-Infektion sprachen auf Telavancin an, während es 18 von 26 (69%) in der Standardtherapie-Gruppe waren.

In einer zweiten Phase-II-Studie erhielten Patienten mit *komplizierten Haut- und Weichteil-Infektionen* doppelblind und randomisiert 10 mg/kg Telavancin täglich im Vergleich zur Standardtherapie. Mit der höheren Dosis von 10 mg wurden 201 Patienten behandelt. Die Heilungsraten betragen 96,1% in der Telavancin- und 93,5% in der Standardtherapie-Gruppe. Bei Patienten mit MRSA-Infektion konnte eine Eradikation bei 92,3% in der Telavancin- und bei 68,4% in der Standardtherapie-Gruppe gezeigt werden. Die Häufigkeit

und Schwere von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar.

Bei gesunden Probanden war ein *metallischer Geschmack* die häufigste Nebenwirkung, sie wurde von 50 bis 66% berichtet. Patienten scheinen mit 10% von dieser Nebenwirkung seltener betroffen zu sein. Übelkeit und Erbrechen mit 10 bis 15%, Kopfschmerzen mit 10% und leichte Reaktionen an der Injektionsstelle waren weitere häufiger berichtete Nebenwirkungen.

In Phase-III-Studien sollen Wirkungen und Verträglichkeit von Telavancin bei nosokomial erworbener Pneumonie und komplizierten Haut- und Weichteil-Infektionen im Vergleich zu Vancomycin weiter untersucht werden. In diesen Studien soll die Überlegenheit bei Infektionen mit MRSA im Vergleich zu Vancomycin nachgewiesen werden.

Tigecyclin

Tigecyclin ist das erste Glycylcyclin, eine neue, von den Tetracyclinen abgeleitete Antibiotika-Klasse (**Abb. 3**), die zur Therapie insbesondere von Haut- und Weichgewebe-Infektionen sowie von komplizierten intraabdominellen Infektionen eingesetzt werden kann. Mitte Dezember 2004 hat Wyeth Pharmaceuticals einen globalen Zulassungsantrag für Tigecyclin eingereicht. Zur Zulassungsakte gehörten der Antrag auf Zulassung eines neuen Präparats (New Drug Application, NDA) für die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA), der Zulassungsantrag für neue Arzneimittel (MAA) für die europäische Arzneimittelbehörde EMA sowie zusätzliche Anträge für Behörden in Kanada, Australien und der Schweiz.

Tigecyclin wirkt wie die Tetracycline *bakteriostatisch* durch Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und die daraus resultierende Hemmung der Proteinsynthese. Sein Wirkungsspektrum umfasst grampositive, gramnegative und atypische Erreger, mit einer Wirkungslücke bei *Pseudomonas aeruginosa* (**Tab. 1**). Wichtig ist die Wirksamkeit

gegen *multiresistente Erreger* wie Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und Breitspektrum-Beta-Lactamase-bildende Klebsiellen. Auch Tetracyclin-resistente Erreger werden erfasst.

Tigecyclin wird als intravenöse Infusion verabreicht, und zwar mit einer Initialdosis von 100 mg und Erhaltungsdosen von 50 mg alle 12 Stunden.

Tabelle 2 zeigt pharmakokinetische Parameter der Substanz. Primär wird die Substanz über die Galle und die Fäzes ausgeschieden, ein Teil wird auch renal eliminiert. Die pharmakokinetischen Parameter sind unabhängig von Alter und Geschlecht. Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann die Ausscheidung beeinträchtigt sein.

In einer Untersuchung zum Übertritt der Substanz in Hautblasenflüssigkeit wurde bei gesunden Probanden eine *Serumhalbwertszeit* von 45 Stunden ermittelt. In die Flüssigkeit der mit Cantharidin erzeugten *Hautblasen* trat Tigecyclin zu 74% über; die Spitzenkonzentration (173 mg/l) war hier 2,8 Stunden nach Infusionsbeginn erreicht, die Halbwertszeit betrug 11,8 Stunden.

Klinische Daten

In zwei multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin bei *komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen* untersucht. In diesen Studien mit 1 000 Patienten, die in mehr als 200 Zentren behandelt wurden, wurde Tigecyclin mit Vancomycin plus Aztreonam verglichen. Behandelt wurden tiefe Weichteilinfektionen, infizierte Geschwüre mit Anzeichen einer akuten Infektion, größere Abszesse, infizierte Brandwunden, infizierte Menschen- oder Tierbisse sowie oberflächliche Infektionen oder Abszesse bei hohem Infektionsrisiko mit Anaerobiern oder gramnegativen Erregern. Die Patienten erhielten

- Tigecyclin, initial 100 mg i. v., dann alle 12 Stunden 50 mg Tigecyclin in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung

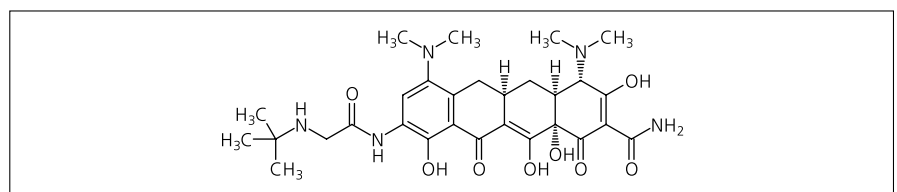


Abb. 3. Tigecyclin (vorgesehener Handelsname: Tygacil®, Fa. Wyeth)

Tab. 1. Minimale Hemmkonzentration (MHK) von Tigecyclin bei ausgewählten Erregern

Erreger	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Staphylococcus aureus*	0,25	0,5
Koagulase-negative Staphylokokken*	0,25	0,5
Streptococcus pneumoniae	0,06	0,5
Streptococcus agalactia	0,06	0,5
Nocardia spp.	2	4
Acinetobacter spp.	KA	2
Campylobacter spp. (Tetracyclin- und Ciprofloxacin-resistente)	≤0,06	0,12
Enterobacter cloacae	0,5	2
Enterococcus faecium		
– Vancomycin-sensibel	0,06	0,12
– Vancomycin-resistent	0,06	0,06
Escherichia coli	0,12	0,25
– Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	0,25	0,5
Haemophilus influenzae**	0,12	0,25
Klebsiella pneumoniae	0,5	2
– Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	0,5	2
Pseudomonas aeruginosa	8	KA
Stenotrophomonas maltophilia	KA	4

* MHK-Werte für Oxacillin-sensibel und Oxacillin-negative Stämme identisch

** MHK-Werte für Beta-Lactamase-positive und negative Stämme identisch

KA = keine Angabe

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Tigecyclin

Parameter	Gepoolte Phase-I-Daten		Phase II und III
	Einzel-dosis 100 mg (n=246)	Steady-State 50 mg/12 h (n=103)	Steady-State 50 mg/12 h (n=168)
Maximale Plasma-konzentration	1,45 mg/l (30 min) 0,90 mg/l (60 min)	0,87 mg/l (30 min) 0,63 mg/l (60 min)	0,49 mg/l (60 min)
AUC	5,19 mg x h/l	4,70 mg x h/l	5,45 mg x h/l
Clearance	23,2 l/h	23,8 l/h	21,2 l/h
Urin-Wiederfindungsrate	9,1 %	15,7 %	
Verteilungsvolumen	551 l	639 l	
Halbwertszeit	25,4 h	42,4 h	

sung (0,9 % NaCl) über 60 min gefolgt von 100 ml 0,9 % NaCl über 60 min

- Vancomycin 1 g i.v. in 250 ml 0,9 % NaCl über 60 min gefolgt von 2 g Aztreonam in 100 ml 0,9 % NaCl über 60 min alle 12 Stunden

Die Patienten wurden durchschnittlich 8 Tage lang behandelt. Der Behandlungserfolg wurde 14 bis 90 Tage nach der letzten Infusion ermittelt. Die *klinische Erfolgsrate* betrug mit Tigecyclin 86,5 % (365/422), mit Vancomycin/Aztreonam 88,6 % (364/411); der statistische Test

auf Nichtunterlegenheit der Tigecyclin-Behandlung ergab $p < 0,001$.

Bei *komplizierten intraabdominellen Infektionen* wurde Tigecyclin mit Imipenem/Cilastatin verglichen. Über 800 Patienten erhielten

- Tigecyclin, initial 100 mg i.v., dann alle 12 Stunden 50 mg in 100 ml 0,9 % NaCl über 30 min und 6 Stunden später eine 30-minütige Infusion von 0,9 % NaCl (n = 404)
- Imipenem/Cilastatin in 100 ml 0,9 % NaCl alle 6 Stunden in einer Dosis zwischen 200/200 mg und

500/500 mg je nach Körpergewicht und Creatinin-Clearance (n = 413)

Die häufigsten Indikationen waren eine komplizierte Appendizitis (etwa 40 %) oder eine komplizierte Cholezystitis (etwa 20 %). Die Patienten erhielten die Studienmedikation im Durchschnitt knapp 8 Tage lang. Der Behandlungserfolg wurde 12 bis 44 Tage nach der letzten Infusion ermittelt.

Bei den klinisch und mikrobiologisch beurteilbaren Patienten war die Behandlung mit Tigecyclin in 91,3 % (242/265) der Fälle, mit Imipenem/Cilastatin in 89,9 % (232/258) der Fälle erfolgreich (Test auf Nichtunterlegenheit von Tigecyclin: $p < 0,0001$).

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Tigecyclin-Behandlung waren auch hier Übelkeit (17,6 %) und Erbrechen (12,6 %), die in der Imipenem/Cilastatin-Gruppe mit 13,3 % bzw. 9,2 % ebenfalls die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren. Signifikante Unterschiede bestanden lediglich beim Auftreten von Infektionen (Tigecyclin 6,7 %, Imipenem/Cilastatin 3,4 %) und einer erhöhten Amylase-Aktivität (3,7 % vs. 1,0 %).

Häufigste *unerwünschte Wirkungen* von Tigecyclin sind Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkung ist deutlich dosisabhängig. Dies ist auch der Grund, warum die Substanz trotz langer Halbwertszeit zweimal täglich in dann niedrigerer Dosierung verabreicht wird. Aus pharmakokinetischen Gründen wäre eine einmal tägliche Gabe von 100 mg auch möglich. Übelkeit und Erbrechen tritt früh nach Therapiebeginn auf. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, jüngere Menschen reagieren öfter mit dieser Nebenwirkung als ältere.

Quelle

Prof. Dr. Hartmut Lode, Prof. Dr. Michael Rybak, Prof. Dr. Stephen H. Zinner, Glenn S. Tillotson, Symposium „New Compounds“ veranstaltet im Rahmen des 2. Internationalen Symposiums „Resistant grampositive Infections“, Berlin, 12. Dezember 2004.